PARIJS

ANNEE 1975 N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

128

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Danièle LLEWELLYN née AZOULAY

LE 18 MAI 1945 A CAUDERAN (GIRONDE)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU

SYNDROME DE COCKAYNE

PRESIDENT : M. S. THIEFFRY, PROFESSEUR

Editions de l AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

ANNEE 1975 N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Danièle LLEWELLYN née AZOULAY

LE 18 MAI 1945 A CAUDERAN (GIRONDE)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU

SYNDROME DE COCKAYNE

PRESIDENT : M. S. THIEFFRY, PROFESSEUR

Editions de l AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Mari

A ma Famille

A mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0039

A Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Gilles LYON

qui m'a guidé dans la rédaction de cette thèse et sans qui ce travail n'eut pas été possible.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Georges SÉE

qui a inspiré le sujet de cette thèse.

Par sa gentillesse et par la richesse de son enseignement, il m'a donné le goût de la pédiatrie.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean Clair DAYRAS

pour tous les conseils qu'il m'a donnés et pour la qualité de son enseignement.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Madame le Docteur BAUMAN

A Monsieur le Professeur BEAUMONT

A Monsieur le Docteur BUXTORF

A Monsieur le Docteur DUPUY

A Monsieur le Professeur FREZAL

A Monsieur le Professeur Agrégé HASSAN

A Monsieur le Professeur JOB

A Monsieur le Professeur LEFEBVRE

A Monsieur le Professeur LEJEUNE

A Monsieur le Docteur MAZIERE

A Monsieur le Professeur VOISIN

Sans lesquels l'étude de ce malade n'eut pas été possible.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de tous mes remerciements.

PLAN

INTRODUCTION

HISTORIQUE

PREMIERE PARTIE - OBSERVATION

DEUXIEME PARTIE - ANALYSE DE L'OBSERVATION

I - L'aspect morphologique

II - La microcéphalie (courbe)

III - Le retard staturo pondéral et l'âge osseux (courbes)

IV - La surdité

V - La rétinite pigmentaire

VI - Le retard psychomoteur

VII - Les signes neurologiques

VIII - L'évolution

IX - Les radiographies

X - Les examens de laboratoire

TROISIEME PARTIE - DISCUSSION

I - L'âge de début des troubles

II - L'hérédité

III - Les examens complémentaires

IV - Les troubles neurologiques et la microcéphalie

QUATRIEME PARTIE - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CINQUIEME PARTIE - SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DU SYNDROME DE COCKAYNE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cockayne est une maladie très rare qui associe :

- un nanisme,
- une microcéphalie;
- une rétinite pigmentaire,
- une surdité
- un retard psychomoteur,
- une photosensibilité.

L'étiologie et le processus physiopathologique restent encore inconnus.

Nous nous proposons d'étudier un cas typique de la maladie et de discuter certains points qui nous paraissent présenter un intérêt particulier, et notamment :

- la date d'apparition des premiers symptômes,
- l'hérédité
- les examens complémentaires
- les troubles neurologiques et la microcéphalie.

Enfin nous décrirons les signes de la maladie telle qu'elle nous est apparue à la lecture des publications.

oOo

HISTORIQUE

C'est en 1936 que Cockayne, le premier, publia deux observations de deux deux frères et soeurs atteints de nanisme avec rétinite pigmentaire et surdité.

Dix ans plus tard, il publia une description de leur évolution.

Par la suite, une trentaine d'auteurs publièrent une ou plusieurs observations y apportant chacun quelques éléments nouveaux:

- 4 publications firent l'objet d'une comparaison avec la Progeria. Ce furent celles de NEILL et DINGWALL (24) en 1950, MAC DONALD (20) en 1960, SPARK (33) en 1965, et CROME (8) en 1971. Les autres auteurs, et MARIE (21) le premier en 1958 établirent la différence entre la Progeria et le syndrome de Cockayne.

- LANNING (17) en 1970, est le seul à rapporter un cas avec intelligence normale.

- TYMPNER (37) fut un des rares à ne trouver aucune anomalie rétinienne au cas qu'il publia en 1968.

OHNO (27) en 1966, et FUJIMOTO (11) en 1969 décrivirent les lésions rénales fréquemment associées.

- LAND (16) fit une étude radiologique très complète de la maladie; et il souligna le fait que c'est à partir de l'âge de deux ans que l'ensemble des signes radiologiques est au complet.

- LIEBERMAN (18) fut le premier à remarquer qu'il existe une légère anomalie des beta-lipoprotéines à l'électrophorèse et à l'ultracentrifugation.

- FUJIMOTO (11) rapporta un cas en 1969 avec hyperprotéinémie; hyperinsulinémie et taux normal de l'hormone de croissance.

- COTTON (7) trouva au contraire en 1970 des anomalies de la régulation du glucose et de l'hormone somatotrope.

- PADDISON (28) publia 5 cas en 1963 avec une étude biochimique, chromosomique, dermatologique, génétique et neuropathologique.

- L'étude neuropathologique fut entreprise successivement par MAC DONALD en 1960 (20), PADDISON en 1963 (28), NORMAN en 1966 (26), MOOSSY en 1967 (23), LYON en 1968 (19), LAND en 1969 (16), ROWLATT en 1969 (30), MOOSA en 1970 (22), CROME en 1971 (8).

Nous y reviendrons au chapitre des anomalies neurologiques.

- TRIDON (34) étudia en 1972 les rapports de la maladie avec la spongiose cérébrale juvénile et avec le syndrome de Kearns.

o°o

1° PARTIE

OBSERVATION

Denis T... est né le 13 juillet 1966 à 14 h 45.

Il est le 3e enfant d'une fratrie de trois.

1 - Antécédents familiaux :

Les parents n'ont aucun lien de consanguinité.

Mère : née en 1928. Agée de 38 ans, à la naissance de Denis. Bien portante. Aucun trouble psychopathologique apparent.

Du côté maternel :

- 1 soeur jumelle bien portante ayant 3 enfants bien portants.

- 1 soeur bien portante mère de 3 enfants. Son fils ainé aurait un enfant porteur des mêmes symptômes que Denis T... mais nous n'avons pu obtenir aucun renseignement complémentaire.

- 1 frère bien portant, père de deux enfants bien portants.

- grand père et grand mère maternels bien portants, sans antécédents pathologiques.

Père : né en 1929. Agé de 37 ans à la naissance de Denis. Contremaître aux travaux publics. Tentative de suicide en juillet 1972. Actuellement placé en hopital psychiatrique.

Du côté paternel :

- 4 frères et une soeur ayant des enfants bien portants.

- un cousin germain éthylique ayant 10 enfants dont :

  . 2 garçons sont hémiplégiques,

  . 1 garçon est débile profond et a une hémiplégie gauche. Il est placé dans un centre spécialisé pour insuffisant moteur.

Nous avons examiné cet enfant qui ne présente pas de maladie de Cockayne.

- 1 garçon est débile.

- 4 filles bien portantes

- 2 garçons bien portants.

Grand mère paternelle bien portante.

Grand père décédé de silicose à 61 ans.

Fratrie :

1 - une fausse couche en 1951 à 3 mois et 8 jours pour rétroversion utérine qui n'a pas été traitée.

2 - Jean François né en 1954. Accouchement, lent et difficile; forceps, cyanose et réanimation. Poids de naissance : 2700 g. L'enfant est bien portant actuellement.

3 - Thierry né en 1958 au terme de 8 mois 8 jours. Durée du travail : 18 heures. Spasmes du sanglot; puis convulsions jusqu'à l'âge de 7 ans avec un maximum de fréquence à 3 ans. Suivi dans le Service du Professeur Laplane à l'Hôpital Trousseau. Les électroencéphalogrammes montraient "des ondes très pointues franchement pathologiques". Son développement psychomoteur et staturo pondéral est normal.

2 - La grossesse :

3e parité - 4e gestation.

Date des dernières règles : 28 septembre 1965.

La grossesse a été suivie par le Docteur Crimail à l'hôpital de Montreuil à partir du 26 avril 1966 soit à 6 mois 1/2.

Terme prévu pour le 12 juillet 1966. Accouchement à terme le 13 juillet 1966.

Ecoulement sanglant pendant 24 heures le 20 octobre 1966.

A 1 mois : la mère a contracté une "grippe".

Hauteur utérine à 6 mois 1/2 : 25 cm
7 mois 1/3 : 26 cm
8 mois 1/2 : 27 cm

au lieu de, respectivement : 27, 29, 31 cm.; La hauteur utérine à "stagné" à partir de 6 mois et demie alors qu'elle augmentait progressivement jusqu'à cette date là. Le médecin avait l'impression que "la tête ne grossissait pas" et la mère allait consulter tous les 10 jours à partir de cette date.

3 - Accouchement le 13 juillet 1966

Nous n'avons aucun renseignement sur la façon dont s'est déroulé l'accouchement car il eut lieu en voiture.

Le placenta pesait 440 g.

Poids de naissance : 1830 g. (- 5 DS)

Taille : 42,5 cm (- 5 DS)

périmètre cranien : 27 cm (- 5 DS)

L'enfant est né à terme. Il s'agissait donc d'une hypotrophie foetale ou retard de croissance intra utérin.

4 - Etat néo natal :

- cri immédiat,
- pas de cyanose
- pas de réanimation
- pas d'ictère
- APGAR : 10/10.

Transport immédiat au Centre des Prématurés de l'Hôpital de Saint Denis en raison du petit poids de naissance.

Examen clinique :

- enfant très pale et très excitable,
- réflexes archaïques tous présents et complets.
- terme neurologique de 9 mois
- microcéphalie avec chevauchement des sutures et fontanelle presque inexistante.
- il n'y a pas d'anomalie morphologique évidente.

Durant le premier mois l'enfant est alimenté au lait de mère : il boit difficilement.

Les selles sont molles, fétides et abondantes.

Au bout d'un mois et demi; on fait les constatations suivantes :

1 - Existence d'une microcéphalie :

. périmètre cranien : 30,5 cm (- 5 DS)

. périmètre thoracique : 31 cm

. poids : 2200 g. (- 4 DS)

. taille : 48 cm (- 4 DS)

2 - Faible prise de poids : 12 g/j.

. reprise du poids de naissance au 14e jour.

3 - Selles anormalement volumineuses 70 g/24 h. et fétides.

4 - Examen somatique normal.

5 - L'enfant a été nourri au lait de mère pendant le premier mois en alternance avec du lait sans graisses animales (Guigolac), puis du lait 1/2 écrémé enrichi en saccharose et acidifié sans aucune influence sur la courbe de poids.

La farine Sinlac avec gluten a été introduite à 1 mois.

6 - Il existe un retard de l'âge osseux : il n'y a pas de point tibial supérieur à 1 mois. Il existe un point fémoral inférieur.

7 - Il existe un retard du développement psychomoteur à l'échelle de Brunet-Lézine. Denis réussit :

- toutes les 10 épreuves de 1 mois (10/10)

- les 5 épreuves de 2 mois (5/10)

- les 3 épreuves de 3 mois (3/10).

Son niveau de développement est d'environ 1 mois et demi à 2 mois et ce retard s'aggrava progressivement.

8 - Il existe enfin une hypersialhorrée depuis la naissance, conférant à l'enfant une odeur particulière indéfinissable qu'il gardera constamment.

Un bilan paraclinique est alors pratiqué :

1 - Examens de laboratoire :

Numération formule sanguine : Globules rouges 4.000.000, Hémoglobine : 8 g/l; globules blancs : 12.200; polynucléaires neutrophiles : 21 %; éosinophiles 2 %, monocytes 4 %, grands lymphocytes 1 %, petits lymphocytes 72 %.

Glycémie : 0,87 g/l.

Urée sanguine : 0,50 g/l

Absence de sucre, albumine et corps cétoniques dans les urines.

Examen cytobactériologique des urines normal.

Diurèse : 250 cc/24 h. Densité urinaire : 1004.

Ionogramme sanguin normal.

Ionogramme urinaire : sodium : 0,22 g/24 h., potassium : 0,42 g/24h Chlore : 0,33 g/24 h; pour un volume urinaire de 250 cc/24 h.

Calcémie : 116 mg/l

Calciurie : 1,25mg/24 h soit 6,1 mg/kg/24 h

Electrophorèse des protides : protides totaux : 48 g/l; albumine : 29 g/l. Albumine : 60 %, alpha 1 : 3 %; alpha 2 : 10 %; beta : 7 %; gamma : 20 %.

Lipides totaux : 3,34 g/l

Lipidogramme : diminution globale des lipoprotéines avec rapport beta/alpha normal.

pH des selles : 6,85

Recherche de stéatorrhée positive.

Test de Schwachmann : positif au 1/40e.

Chromatographie des acides aminés urinaires pratiquée dans le service du Professeur Frezal le 29.9.66 : présence d'acide glutamique, d'alanine, d'histidine, de lysine en quantité peu importante; présence de glycine, de glutamine, absence de sérine et de taurine.

Test de la sueur : 16 mEq/l de chlore,

Test au D xylose : élimination totale de 12 %

Test au lipiodol : baisse de l'iodurie par rapport au témoin.

2 - Fond d'oeil : le 1.9.66 normal.

3 - Radiographies du squelette :

Pas de malformation osseuse, trame osseuse normale.

4 - Electroencéphalogramme normal

L'enfant sort le 1er octobre 1966 à 2 mois et demie avec un régime comprenant du fer et de la vitamine D.

L'enfant est ensuite revu régulièrement à la consultation du Docteur See, tous les 2, 3 et 6 mois. Les éléments du syndrome de Cockayne tendant à se préciser.

Consultation le 20.10.66 : 3 mois 8 jours : 13 semaines

Poids : 3150 g (- 4 DS)

Taille : 52,5 cm (- 3 DS)

PC : 32 cm (- 7 DS)

Alimentation : 4 repas de 130 g. d'Eledon, 2 % de farine Sinlac.

Photosensibilité à la lumière donnant à l'enfant un teint pigmenté aux parties découvertes.

Persistance du réflexe de Moro; de la marche automatique et du Grasping.

Tient sa tête.

Selles normales.

Consultation le 17.11.66 : 4 mois

Poids : 3580 g(-4 DS)

Taille : 54 cm (- 4 DS)

PC : 33 cm (- 7 DS)

PT : 35 cm.

Alimentation : introduction des légumes.

Boit mal.

Sourit.

Consultation le 15.12.66 - 5 mois

Poids : 4000 g (- 4 DS)

Taille : 55,5 cm (- 4 DS)

PC : 33 cm (- 7,5 DS)

PT : 35 cm

Alimentation : passage à 4 repas variés.

Consultation le 12.1.67 : 6 mois

Poids : 4320 g (- 4 DS)

Taille : 57,5 cm (- 4 DS)

PC : 34 cm (- 8 DS)

Anorexie.

Numération formule sanguine normale

Fond d'oeil : papille normale; non atrophique, macula normale; aspect granité de la rétine.

Radio du crâne : normale.

Electroencéphalogramme : normal.

Plis palmaires normaux.

Consultation le 7.4.67 : 8 mois 1/2

Poids : 4390 g. (- 5 DS)

PC : 35 cm (- 8,5 DS)

PT : 37 cm.

Aspect : petite tête gracile, traits fins. Tient sa tête.

Reflexes archaïques encore tous présents.

Electrorétinogramme : activité bioélectrique très faible pratiquement inexistante.

Encéphalographie gazeuse : NORMALE.

Consultation le 1.6.67 : 11 mois

Poids : 4720 g (- 5 DS)

Taille : 61 cm (- 5 DS)

PC : 35 cm (- 10 DS)

Disparition des réflexes archaïques

Ne tient pas assis

Prend les objets à pleine main

2 dents.

Consultation le 14.9.67 : 14 mois

Poids : 5100 g (- 5,5 DS)

Taille : 64 cm (- 4,5 DS)

PC : 36 cm (- 10 DS)

PT : 39 cm.

Anorexie

Boit très peu. N'a jamais soif; même quand il fait très chaud. Ne pleure jamais. Ne tient pas assis.

Fermeture de la fontanelle antérieure.

Strabisme convergent.

6 dents

Age osseux : 2 points carpiens.

Consultation le 21.12.67 : 17 mois

Poids : 5390 g (- 5,5 DS)

Taille : 68 cm (- 5 DS)

PC : 36 cm (- 10 DS)

PT : 41 cm

Tient assis avec appui.

Consultation le 21.3.68 : 20 mois

Poids : 5555 g (- 5,5 DS)

Taille : 68, 5 cm (- 5 DS)

PC : 37 cm (- 10 DS)

PT : 41 cm.

Anorexie.

- insomnie

- dit "Maman"; tient assis sans appui; se redresse sur ses jambes.

- examen ophtalmologique : strabisme convergent prédominant à gauche. Aspect granité de la rétine au fond d'oeil.

- Deuxième hospitalisation le 13.6.68 à 23 mois pour bilan

Poids : 5780 g (- 5,5 DS)

Taille : 68,5 cm (- 6 DS)

PC : 37 cm (- 10 DS)

PT : 43 cm

- anorexie

- boit très peu

- insomnie

- ne marche pas. Age de développement mental : 7 mois

- âge osseux : 6 mois.

Examens de laboratoire :

Numération formule sanguine normale;

Examen cytobactériologique des urines normal.

Lipides totaux : 6,08 g/l; Cholestérol total : 1,75 g/l

Glycémie : 0,84 g/l

Urée sanguine : 0,45 g/l

Calcémie : 102 mg/l; Phosphorémie : 29 mg/l; Phosphatases alcalines : 9 Unités Bodanski; Calciurie : 1 mg/kg/24 h.

17 cétostéroïdes urinaires : normaux.

17 hydroxystéroïdes urinaires : normaux.

Iode total : 7,8 gamma p/ 100 ml.

Iode hormonal : 7,2 gamma p.100 ml.

- Examen ophtalmologique :

Strabisme convergent alternant de l'oeil droit et l'oeil gauche.

Pupilles égales; réflexes consensuels présents.

Acuité visuelle : suit le déplacement des objets.

Fond d'oeil : papilles de coloration normale. Rétine d'aspect granité.

- Electrorétinogramme :

Activité électrique inexistante. Aggravation évidente par rapport au tracé d'il y a un an.

- Consultation le 3.10.68 : 2 ans 3 mois

Poids : 6690 g (- 4 DS)

Taille : 72 cm (+ 6 DS)

Tient debout avec appui

Rejette souvent sa tête en arrière brutalement.

- Consultation le 30.1.69 : 2 ans 6 mois

Poids : 6600 g (- 4 DS)

Taille : 73 cm (- 6 DS)

PC : 37,5 cm (- 10 DS)

PT : 41,5 cm

Anorexie : ne prend qu'un repas par jour. 1ère dentition présente.

Ne parle pas.

- Consultation le 21.5.69 : 2 ans 10 mois

Poids : 7420 g (- 6 DS)

Taille : 73 cm (- 6,5 DS)

PC : 37,5 cm (- 10 DS)

PT : 45 cm

Saisit les objets à pleine main

Tendance à mettre son pied droit en varus équin.

- Consultation le 18.9.69 : 3 ans 2 mois

Poids : 7900 g (- 6 DS)

Taille : 75 cm (- 6,5 DS)

PC : 38 cm (- 10 DS)

PT : 45 cm.

Tient debout sans appui

Fait quelques pas d'une démarche ébrieuse dans son parc puis tombe

Tonus musculaire normal. Réflexes ostéotendineux présents et symétriques

Audiogramme : hypoaccousie de perception

Age osseux : 2 ans.

- Consultation le 12.2.70 : 3 ans 7 mois

Poids : 7140 g (a perdu 760 g. en 5 mois)

Taille : 76,5 cm (- 7 DS)

Régression totale de la marche.

- Le 17.9.70 : 3e hospitalisation à 4 ans 2 mois pour otite gauche

Poids : 7500 (- 6 DS)

Taille : 79,5 cm (- 7 DS)

PO : 38,5 cm (- 10 DS)

Enfant souriant, se laissant bien examiner.

Se balance très souvent d'avant en arrière.

Champ visuel rétréci : ne voit que ce qui est devant lui.

Examen neurologique : force musculaire normale; réflexes ostéotendineux présents et symétriques.

Réflexe cutané plantaire en flexion: pas de signe méningé.

Le reste de l'examen est normal.

- Examens complémentaires :

Numération formule sanguine, ionogramme sanguin et urinaire normaux.

Glycémie : 1,08 g/l

Courbe d'hyperglycémie provoquée : départ à 0,80 g; pic très peu élevé.

Liquide céphalo rachidien : aspect clair; 1 élément/mm3; albuminorachie : 0,15 g/l; glycorachie : 0,90 g/l; Chlorures : 7,30 g/l.

Audiogramme : hypoacousie de perception à l'examen de réflexe d'orientation conditionné (Roc).

Fond d'oeil : anomalie pigmentaire : aspect criblé de la rétine; le diagnostic de rétine pigmentaire se confirme.

Dosage de l'hormone de croissance (Professeur Job) normale.

Caryotype : normal.

Electroencéphalogramme : tracé dysrythmique mal structuré.

Radiographies du crâne : aplatissement léger de la base du crâne;angle basal 170°; sutures bien visibles; quelques impressions digitiformes.

Radiographies du squelette normales.

Age osseux : 2 ans.

C'est lors de cette hospitalisation que le diagnostic de syndrome de Cockayne est porté devant :

- nanisme,
- microcéphalie;
- rétinite pigmentaire,
- retard psychomoteur,
- surdité.

- Consultation le 10.6.71 : 4 ans 11 mois

Poids : 8100 g (- 6 DS)

Taille : 82 cm (- 7 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

Pth : 45 cm

Ne marche pas

Ne parle pas

Appétit très mauvais

En l'espace de 6 mois s'est installé une quadriplégie spasmodique prédominant à la partie distale des membres supérieurs.

A cette quadriplégie s'associe une instabilité motrice permanente avec perte de l'équilibre.

L'enfant ne tient pas debout. Ses pieds sont en équinisme.

Assis; il se balance d'avant en arrière puis tombe sur la côté; se relève

et recommence son balancement.

Il existe une hypertonie distale des 4 membres; prédominant aux membres supérieurs où elle est bilatérale et symétrique.

L'extension des doigts, du poignet, et du coude est diminuée. De même pour les mouvements de l'épaule qui sont diminués.

Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques, vifs, diffusés et polycinétiques.

Réflexe cutané plantaire en extension des 2 côtés.

- Consultation le 16.9.71 : 5 ans 2 mois

Poids : 8050 g (- 6,5 DS)

Taille : 83 cm (- 6,5 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

Pth : 44 cm.

Marche à 4 pattes

A dit deux fois "papa" et une fois "tata"

Sensibilité douloureuse diminuée.

Sensibilité tactile superficielle normale

Sensibilité thermique normale.

- 4e hospitalisation le 10.11.71 à 5 ans 4 mois au décours d'une encéphalographie gazeuse.

Poids : 6750 g (amaigrissement de 1300 g. en 2 mois)(- 6,5 DS)

Taille : 83 cm (- 7 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

Pth : 43 cm.

Anorexie toujours présente

Régression des acquisitions psychomotrices : l'enfant ne parle plus, ne sourit plus, et ne pleure plus.

Il n'est pas propre ni le jour ni la nuit.

Il existe une hypersialhorrée qui confère à l'enfant une odeur très par-

ticulière indéfinissable. L'enfant ne transpire jamais.

L'enfant présente une quadriplégie spasmodique prédominant aux membres inférieurs.

Debout : il se tient sur la pointe des pieds; et a une démarche de gallinacé si on le prend par les mains.

La contracture prédomine à la partie distale des 4 membres avec extension des membres inférieurs et varus équin des pieds, et flexion des membres supérieurs, flexion des doigts et adduction des pouces.

Il a des mouvements stéréotypés. Assis : il se balance d'avant en arrière; se laisse tomber en arrière, se relève et recommence à nouveau.

Si on lui approche un objet devant ses yeux, il le saisit dans ses mains, le porte à sa bouche, et si c'est du papier, il le déchire en morceaux et les jette en l'air.

Il reste figé. Sa mimique est très pauvre. Il ne sourit pas, ne pleure pas n'émet aucun son.

Il existe une amyotrophie généralisée. L'exploration de la sensibilité est difficilement réalisable, néanmoins l'enfant réagit à la piqûre.

Les réflexes ostéotendineux sont présents, symétriques, vifs, avec tendance au polycinétisme. Il y a diffusion des rotuliens aux adducteurs controlatéraux. Il n'y a ni clonus de la rotule; ni trépidation épileptoïde du pied. Le réflexe cutané plantaire est en flexion à droite et en position indifférente à gauche.

Il n'existe pas de mouvements anormaux. Il n'y a pas de syndrome cérébelleux.

A l'examen des paires crâniennes : il existe un strabisme convergent bilatéral avec rétrécissement périphérique du champ visuel. Les réflexes photomoteurs sont présents.

Le réflexe du voile est présent. Il existe une hypoacousie.

Il n'y a pas de paralysie faciale.

Les autres paires crâniennes ne sont pas appréciables cliniquement.

Le reste de l'examen clinique est normal :

- examen cardio vasculaire : bruits du coeur bien frappés et réguliers, pas de souffle; pouls fémoraux présents, extrémités froides,

- examen pulmonaire : respiration régulière, auscultation normale,

- abdomen : paroi très hypotonique, rate et foie non perçus, fosses lombaires libres,

- organes génitaux externes normaux, testicules en place, de petit volume,

- aires ganglionnaires libres,

- gorge propre. Pas de carie dentaire.

- Examens de laboratoire :

- Numération formule sanguine = globules rouges : 4600 000/mm3; Hémoglobine : 11 g%; globules blancs : 7000; polynucléaires neutrophiles 53 %, monocytes : 2 %, lymphocytes : 45 %;

- Vitesse de sédimentation : 13 à la première heure

- Glycémie : 0,93 g/l; Urée sanguine : 0,25 g/l

- Hyperglycémie provoquée normale.

- Ionogramme sanguin : Sodium : 140 mEq/l;, Potassium : 5,2 mEq/l; Chlore : 101 mEq/l; Réserve alcaline : 36 vol %; Protéines : 76 g/l

- Ionogramme urinaire : Sodium : 0,30 g/l/24 h; Potassium : 0,35 g/l/24 h Chlore : 0,80 g/l/24 h. Calcémie : 105 mg/l; Phosphorémie : 36 mg/l; Calciurie : 16 mg/kg/24 h; Phosphaturie : 0,05 mg/24 h.

- Phosphatases alcalines : 8 UB

Uricémie : 0,046 g/l

- Examen cytobactériologique des urines : normal. Concentration urinair normale. Il n'y a ni sucre, ni albumine ni corps cétonique dans les urines.

- Recherche de mucopolysaccharides : négative

- Recherche de granulations métachromatiques dans le sédiment urinaire négative à 3 reprises.

- Bilan hépatique : bilirubine totale : 8 mg/l; lipides totaux : 7,10 g/l; Cholestérol total : 2,07 g/l, Test au thymol : 2 UV; Hanger : négatif; Gros : inférieur à 2 ml; SGOT : 32 U frankel; SGPT : 62 U. Frankel.

- L'immunoélectrophorèse du sérum est normal.

- Electrophorèse des protides : albumine : 40 g/l, alpha1 : 6 % alpha 2 : 13 %; beta : 14%, gamma : 13 %, protides totaux : 74 g/l; rapport A/G = 1,18

- Le taux plasmatique de la somathormone (Professeur Job) sous épreuve à l'Insuline et à l'Arginine est trouvé normal de même que le taux du cortisol plasmatique.

- 17 hydroxystéroïdes urinaires : 0,5 mg/kg/24 h. 17 cétostéroïdes urinaires : 0,1 mg/kg/24 h

- Iodémie totale : 6 gamma pour 100 ml

- Iode hormonal : 5,6 gamma pour 100 ml

- Réflexogramme achilléen normal,

- Lipidogramme : phospholipides 2,55 g pour 1000; triglycérides : 0,80 g pour 1000; Vitamine A : 135 U/100 ml.

Il y a présence de pré beta lipoprotéines ou protéines légères, ce qui est pathologique.

- Liquide céphalo rachidien : albumine : 0,10 g/l; glucides : 0,78 g/l; Chlorures : 7 g/l.

- Electrophorèse du liquide céphalo rachidien : Protéines totales : 0,25 g/l, Globulines : 10 %.

AUTRES EXAMENS

Audiogramme : surdité de perception très profonde, le déficit bilatéral mis en évidence par la technique du réflexe d'orientation conditionnée est évalué à approximativement 85 décibels.

Examen ophtalmologique :

- microphtalmie et strabisme convergent alternant,
- papilles atrophiques de couleur chamois
- vaisseaux grèles et filiformes
- remaniement pigmentaire central et périphérique très important,
- amblyopie bilatérale profonde avec trouble du champ visuel expliquant parfaitement le comportement du regard : l'enfant ne voit que ce qui est devant lui.
- il n'y a pas de cararacte,
- l'activité électrique est inexistante.

Encéphalographie gazeuse (Dr. Hassan)

Fosse postérieure normale. Morphologie normale du système ventriculaire et cisternal. Il existe par contre une calcification de la région pinéale que les tomographies de face et de profil de la partie postérieure du IIIe permettent de bien mettre en évidence. Il n'y a pas de néoformation de la région pinéale. Mais il est exceptionnel à cet âge de rencontrer une calcification de l'épiphyse. De sorte qu'on est tenté de la considérer ici comme pathologique.

Conclusion : Microcéphalie extrême avec ventricules normaux. Passages normaux dans les sillons. Calcification de la pinéale inhabituelle pour l'âge.

Dosage d'Arylsulfatase A intra leucocytaire : (Dr. Baumann) normal :

Arylsulfatase A : 133 unités pour le malade et 113 unités pour le témoin. L'unité correspond à un nanomole de p. nitro catechol sulfate hydrolysé par heure par mg de protéine.

Chromatographie des acides aminés sanguins, urinaires et rachidiens (Professeur Agrégé Georges) par la méthode de chromatographie sur colonnes de résines échangeuses d'ions (auto-analyseur de Beckman). Il existe quelques anomalies.

1 - Plasma :

Chromatogramme dans lequel on note l'abaissement de quelques amino acides en regard des normales les plus couramment admises. En ce qui concerne le taux

minimum; les valeurs diffèrent considérablement selon les auteurs et actuellement dans des conditions d'alimentation normale, aucune pathologie ne relève d'une hypo amino acidémie.

2 - Liquide céphalo rachidien

Un seul amino acide nettement représenté : la sérine. Tous les autres ne sont retrouvés qu'à l'état de traces. A noter : la présence de beta alanine, et l'absence quasi totale d'arginine.

3 - Urines

Le tracé est très riche et correspond à une élimination de 80 à 100mg d'amino-acide par 24 h. Il n'y a pas d'anomalie spécifique portant sur un ou plusieurs acides aminés, seule pourrait être posée la question d'une hyper-amino-acidurie globale ???

A noter que quelques pics n'ont pu être identifiés : ils peuvent correspondre à des dipeptides l'un d'eux en particulier pourrait être de la carnosine (beta alanyl-histidine ?).

Caryotype (Pr. Lejeune) normal. L'examen des dermatoglyphes montre un tri-radius axial en t à droite et 2 triradius en t et t" à gauche avec boucle cubitale. Indice de transversalité à 31 à droite et 23 à gauche.

Electroencéphalogramme : tracé dysrythmique et mal structuré. Présence d'éléments diffus, sporadiques, abondants, à prédominance postérieure.

Electromyogramme (Pr. Lefebvre) : les tracés de contraction volontaire dans le jambier antérieur et le quadriceps droits sont faits de potentiels fins et sont appauvris mais sans aucune anomalie du recrutement temporal. Malgré l'aspect un peu anormal des potentiels, l'ensemble fait plutôt penser à un appauvrissement d'origine centrale.

Vitesse de conduction nerveuse (Pr. Lefebvre) : la mesure faite sur le nerf sciatique poplité externe droit; filets destinés au muscle pédieux a donné le chiffre de 36 m/sec : résultat dans les limites inférieures de la normale (40 à 50 m/sec.).

- Biopsie du nerf sciatique poplité externe droit (Pr. Ag. Lyon). Un fragment du sciatique poplité externe prélevé au tiers inférieur de lajambe a été fixé par la glutaraldéhyde, post fixé à l'acide ospique. Les coupes incluses dans l'Epone ont été colorées selon la méthode de Reynolds par l'acétate de plomb et le citrate d'Uranil.

L'examen au microscope ordinaire de coupes semi-fines colorées par le bleu de Toluidine, n'a montré aucune anomalie. Des coupes longitudinales en particulier ont permis de voir que les noeuds de Ranvier étaient normaux, et des coupes transversales ont montré une répartition normale desfibres à petit et grand diamètre.

L'examen des coupes ultra-fines en microscopie électronique n'a permis de déceler aucune anomalie.

RADIOGRAPHIES

Radiographies du thorax : surcharge vasculaire périhilaire bilatérale sans image en foyer.

Radiographies du squelette : normales. Le rapport cortico diaphysaire est normal.

Radiographies des sinus : normales."

La recherche de calcifications radio opaques dans les voies biliaires et les voies urinaires a été négative.

Urographie intra veineuse : normale.

Age osseux : 2 ANS. 8 mois. pour un âge réel de 5 ANS 4 mois

L'enfant sort le 23.12.71 sans traitement.

- Consultation le 20.1.72 : 5 ans 5 mois

Poids : 8060 g. (- 6,5 DS)

Taille : 83 cm (- 7 DS)

A eu la varicelle 8 jours après sa sortie de l'hôpital.

L'examen neurologique montre une évolution du syndrome pyramidal vers l'aggravation.

- Consultation le 9.3.72 : 5 ANS 7 mois

Poids : 8350 g (- 6 DS)

Taille : 84 cm (- 7 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

PT : 43 cm.

Anorexie. Insomnie.

Apparition d'un tremblement de repos fin et généralisé.

Marche à 4 pattes.

Aggravation de la perte de l'équilibre.

Aggravation du varus équin.

L'hypertonie distale évolue vers la racine des membres.

Constipation opiniâtre : 2 selles par semaine.

- Consultation le 18.5.72 : 5 ans 10 mois

Poids : 8010 g (- 340 g/ en 3 mois) (- 6,DS)

Taille : 84 cm (- 8 DS)

Périmètre crânien : 39 cm (- 10 DS)

Périmètre thoracique : 43 cm.

Depuis 20 jours : marche avec appui en équinisme. Sait ouvrir les portes.

A pleuré pour la première fois.

Ne dit pas de mot; mais émet des grognements. Modification du caractère : colères. Prend les objets qu'on lui tend et les jette par terre. Dort mieux.

Appétit toujours très capricieux.

Aspect : paraît vieux ("old looking"). Paleur du visage.

Hypersialhorrée.

Hypertonie distale des membres inférieurs moins intense. L'hypertonie s'étend aux mambres supérieurs et aux muscles du tronc. Le tremblement de repos est moins fréquent et moins intense.

La radiographie du maxillaire inférieur montre la présence de bourgeons dentaires du 2e age en place. Les premières dents ne sont pas encore tombées.

- Consultation le 31.8.72 : 6 ans 1 mois

Poids : 8240 g (- 6 DS-)

Taille : 85 cm (- 8 DS)

P.C. : 39 cm (- 10 DS)

P.T. : 44 cm

Emet des larmes de plus en plus souvent, sans bruit.

Marche sur la pointe des pieds en équinisme; avec appui.

Ne tremble plus.

- Consultation le 25.10.72 : 6 ans 3 mois

Poids : 8470 g (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

PT : 44 cm

Damarche en équinisme.

Extension proximale de l'hypertonie des 4 membres avec contracture des membres inférieurs prédominant sur celle des membres supérieurs.

- Consultation le 27.12.72 : 6 ans 5 mois

Poids : 8680 g. (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

A présenté il y a 20 jours environ des vomissements avec raideur des membres, paleur intense et fièvre à 38°5.

N'a pas eu de traitement.

Ce jour : gorge rouge, toux sèche et quinteuse.

- Consultation le 28.2.73 : 6 ANS 7 Mois

Poids : 8560 g (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm : (- 10 DS)

PT : 44 cm.

Anorexie importante : mange 1 jour sur 3

Va à la selle 1 fois par semaine

Présente des "malaises" avec pâleur, hypotonie et "absences" d'après la mère.

Examen neurologique inchangé.

Electroencéphalogramme : tracé mal structuré avec surcharge postérieure diffuse à prédominance postérieure.

Consultation le 25.4.73 : 6 ANS 9 mois

Poids : 6820 g (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm (- 10 DS)

PT : 45 cm.

Insomnie et anorexie.

Ne tient plus debout. Ne marche plus.

Extension proximale de l'hypertonie aux 4 membres.

Apparition d'un nystagmus.

Consultation le 6.6. 73 : 6 ANS 11 mois

Poids : 8770 g (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm (- 10,5 DS)

Evolution vers la cachexie.

5e Hospitalisation du 7.7.73 au 5.8.73 pour anorexie depuis 8 jours

Poids : 8450 g. (- 6 DS)

Taille : 86 cm (- 8 DS)

PC : 39 cm (- 10,5 DS)

PT : 44 cm.

Anorexie totale. Constipation opiniâtre.

Contracture des masseters responsable de l'indication de gavages.

Sur le plan psychomoteur : aucune phonation, ni pleurs,ni larmes (sauf quelques rires) mais contact possible:mimiques de joie et de sourire au contact de la famille; de colères sans cri avec raidissement lors de l'examen ou des essais d'alimentation.

Hypertonie majeure avec membres inférieurs en extension, pieds en varus équin, contraction des adducteurs avec croisement des chevilles et contracture des membres supérieurs.

Debout avec appui sur la pointe des pieds mais ne marche pas.

Examens complémentaires de laboratoire normaux.

Age osseux : 3 ans.

Sort le 5.8.73 avec une prescription de gavages à domicile.

- Consultation le 26.11.73 : 7 ans 4 mois

PC : 39 (- 10,5 DS)

Fibrillations linguales constantes

Infection pulmonaire

vomit tous ses gaveges

Tremblement aux 4 membres

Rigidité pyramidale.

- Consultation le 8.1.74 : 7 ans 5 mois

Poids : 8750 g (- 6 DS)

PC : 39 cm (- 10,5 DS)

Contracture des masseters identique rendant la mastication impossible.

Contracture du tronc en opisthotonos.

- Consultation le 16.4.74 : 7 ans 9 mois

Apparition de convulsions généralisées tonico cloniques depuis 3 mois.

Prescription de Depakine 2 c/j. Gardenal 7,5 cg/j; valium.

Réalimentation par gavage.

- 6e hospitalisation du 27.4.74 au 11.5.74 à 7 ans 9 mois pour convulsions et dénutrition.

  - vomissements rebelles à toute thérapeutique
  - alimentation par gavages
  - contracture pyramidale généralisée avec attitude en opisthotonos
  - sourit et parfois, l'enfant paraît réellement souffrir
  - électroencéphalogramme : présence de pointes ondes pour la première fois
  - traitement : gardénal 4 cg + valium 16 mg.

- 7e hospitalisation du 23.5.74 au 29.5.74 à 7 ans 10 mois pour :

  - bronchite asthmatiforme
  - passage à 20 mg de valium/jour car refait des crises convulsives.

Au cours de cette hospitalisation, on a essayé de rapprocher la photosensibilisation des lésions du xéroderma pigmentosum (Dr. Dupuy J.M., service du Pr. Alagille).

1) - Une biopsie cutanée a été pratiquée et une étude de la culture des fibroblastes a été effectuée. Malheureusement aucune étude n'a pu être pratiquée car la culture de peau n'a pas poussé. Les fibroblastes ont bien démarré mais après une semaine leur croissance s'est complètement arrêtée, et après deux mois de culture, leur pousse était exactement identique à celle des premiers jours. Il est difficile de comprendre ce qui s'est passé car les cellules étant parfaitement viables, celles-ci ont absolument refusé de pousser. Incident technique ou caractéristique du syndrome de Cockayne ?

2) - Une étude du sérum du malade a été effectuée :

La phytohémagglutination (PHA) de Denis est anormale comme en témoignent les résultats suivants :

- Lymphocytes témoin + sérum témoin + PHA 130605 ± 2728
- Cellules témoin + sérum malade + PHA 70874 ± 3580
- Cellules malade + sérum témoin + PHA 43563 ± 1224
- Cellules malade + sérum malade + PHA 27742

Il semble qu'il existe d'une part une hyporéactivité des cellules de Denis, d'autre part un facteur bloquant dans son sérum.Cependant,ces résultats sont trop peu importants pour être hautement significatifs.

3) - La viabilité des lymphocytes de Denis par rapport aux lymphocytes témoin est nettement diminuée, en fonction de l'augmentation de l'irradiation. Ceci est assez similaire à ce qui a été observé par l'équipe du Professeur Alagille, chez les enfants atteints de xeroderma pigmentosum.

oOo

DEUXIEME PARTIE

ANALYSE DE L'OBSERVATION

L'observation ayant été présentée de façon détaillée nous reprendrons chacun des signes de la maladie dans son ensemble en adoptant le plan suivant :

I - L'aspect morphologique (photographies)

II - La microcéphalie (courbes)

III - Le retard staturo pondéral (courbes)

IV - La surdité

V - La rétinité pigmentaire

VI - Le retard psychomoteur (tests de niveau)

VII - Les signes neurologiques

VIII - Le caractère évolutif de la maladie

IX - Les examens radiologiques et les encéphalographies gazeuses

X - Les examens de laboratoire.

I - L'ASPECT MORPHOLOGIQUE

- c'est un nain harmonieux
- sa photosensibilité présente quelques temps après la naissance, lui donne "bonne mine" et lui donne un aspect agréable à regarder,
- il existe une microcéphalie considérable
- ses traits sont fins. Il n'a pas de rides et il n'a pas l'air vieux jusqu'à l'âge de 6 ans.Son front est effacé.
- ses yeux sont enfoncés et les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors; son iris est brun: il a un strabisme convergent. Ses cils sont présents.
- ses sourcils sontprésents et de couleur noire.
- son nez n'est pas proéminent et il est fin
- sa bouche est normale; la lèvre inférieure est petite
- son menton n'est pas proéminent
- ses oreilles sont normalement implantées et bien ourlées : l'hélix et l'anthélix sont normaux
- la première dentition est normale; il n'a jamais eu de carie; et les bourgeons de la 2e dentition sont présents (à la radiographie)
- sa peau est très fine, il y a disparition du tissu cellulaire sous cutané. Son hypersensibilité à la lumière lui confère une pigmentation orangée prédominant aux parties découvertes
- ses cheveux sont peu nombreux et fins
- ses ongles ne sont pas cassants
- ses doigts sont de longueur normale; ils paraissent longs et fins en raison de la perte du tissu cellulaire sous cutané

- son thorax est étroit, il a une scoliose dorsale et une cyphose lombaire. Les muscles abdominaux sont hypotoniques et l'abdomen est saillant

- il existe une hypersialhorrée depuis la naissance conférant à l'enfant une odeur très particulière,

- il ne pleure jamais, ceci jusqu'à l'âge de 6 ans

- il ne transpire jamais

- ses organes génitaux externes sont normaux. Les testicules sont présents mais petits.

ooooo

II - LA MICROCEPHALIE

1 - la microcéphalie est considérable

2 - elle est présente dès la naissance. Périmètre crânien : 27 cm

3 - elle dépasse de loin l'importance du nanisme

4 - elle s'aggrave très rapidement :

- 5 DS à la naissance; - 7 DS à 9 mois;

- 10 DS à 11 mois; - 10,5 DS à 7 ans et demie.

La fontanelle antérieure se ferma à 14 mois.

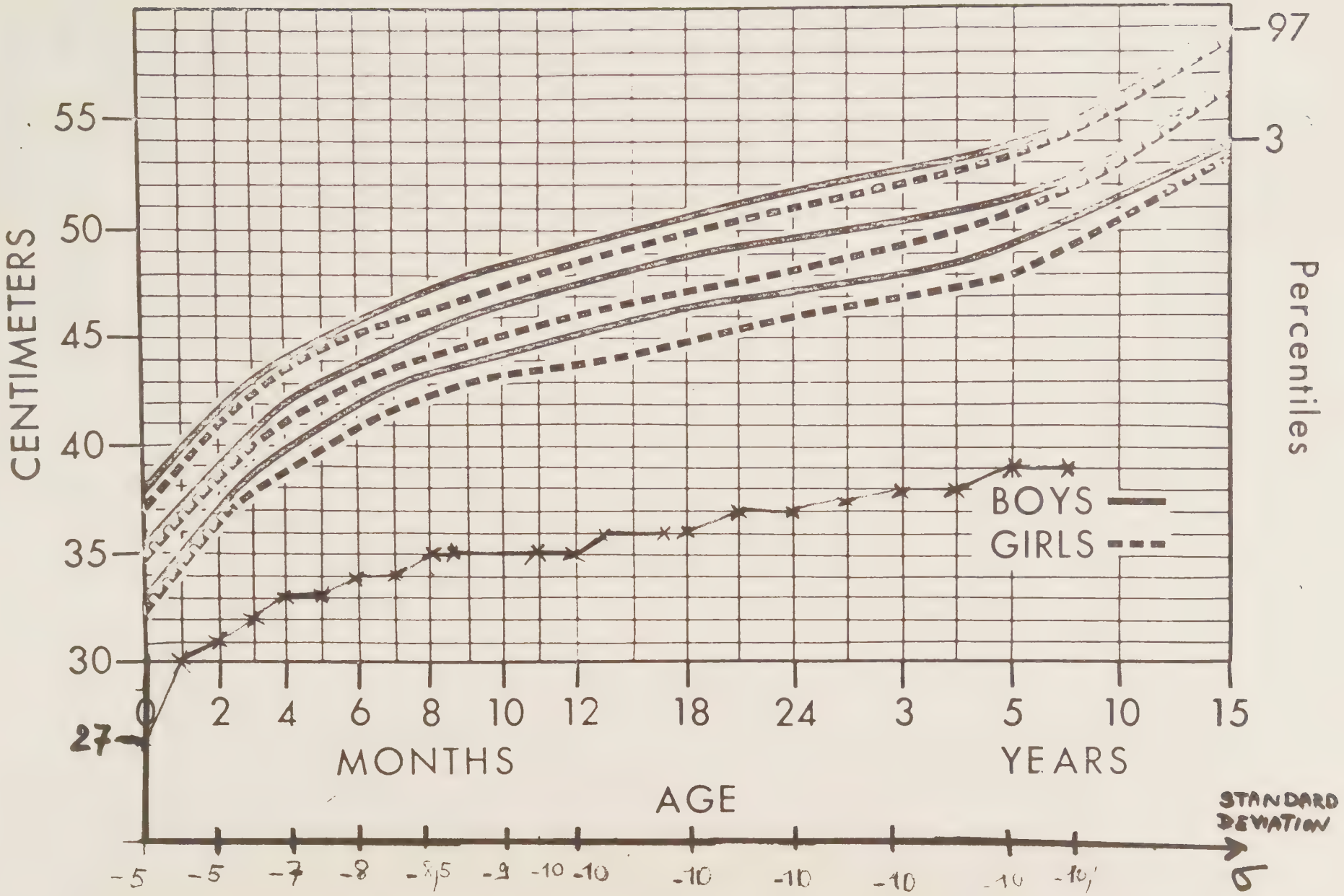
Les radiographies du crâne furent normales aux différents examens.

5 - le périmètre crânien n'augmente plus à partir de l'âge de 5 ans et reste stationnaire à 39 cm.

La courbe suivante représente le périmètre crânien en cm par rapport aux différents âges.

ooooo

HEAD CIRCUMFERENCE



III - LE RETARD STATURO PONDERAL ET L'AGE OSSEUX

1 - le retard staturo pondéral est considérable

2 - il est présent dès le 6e mois de la vie intra utérine

3 - il est moins important que la microcéphalie

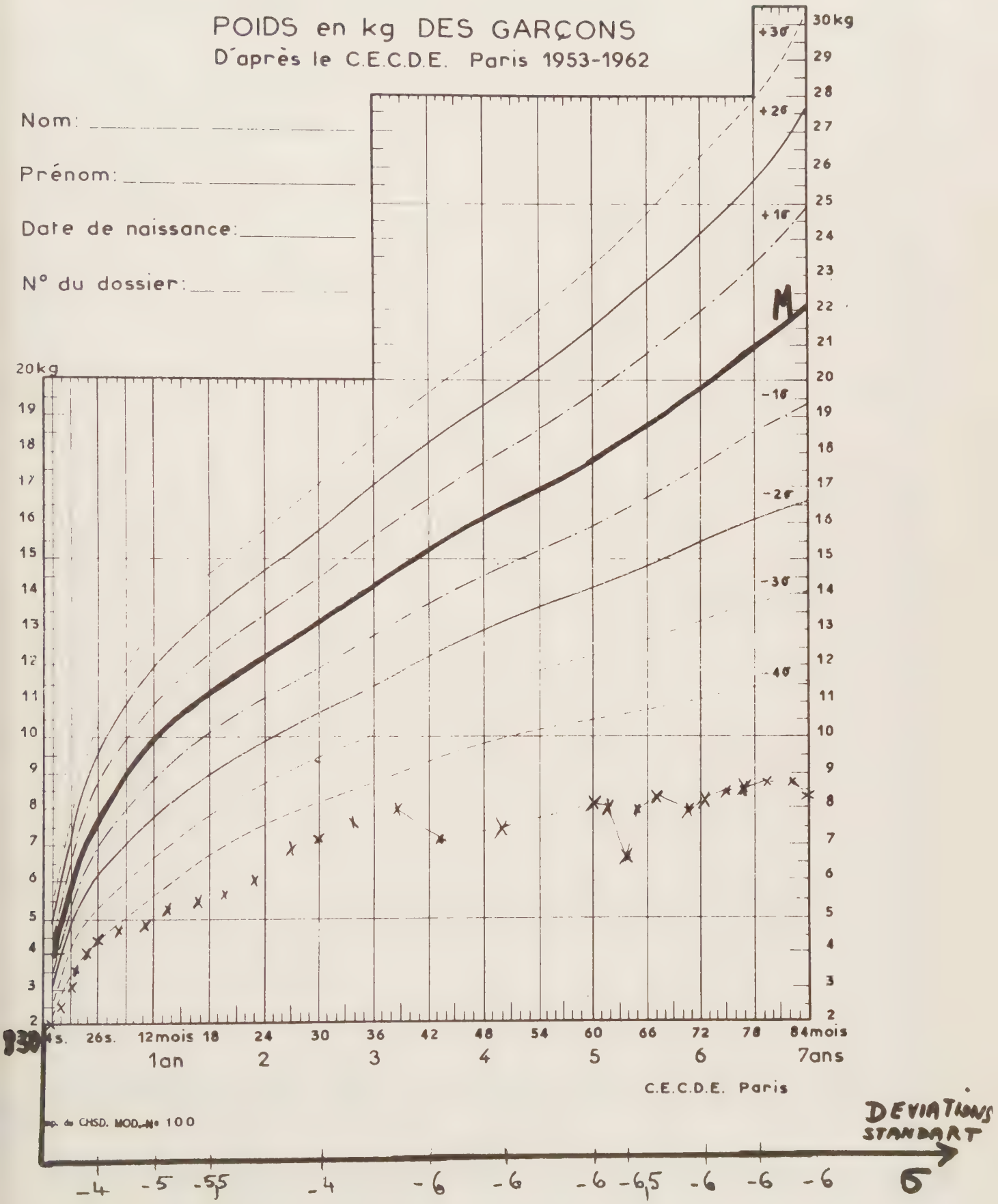
4 - il s'aggrave progressivement, la vitesse de croissance en poids et en taille diminuant rapidement :

- prise de poids entre 0 et 5 mois : 2170 g
  prise de poids entre 5 mois et 12 mois : 720 g
  prise de poids entre 1 an et 2 ans : 1090 g
  prise de poids entre 2 ans et 3 ans : 1640 g
  prise de poids entre 3 ans et 4 ans : -400 g
  prise de poids entre 4 ans et 5 ans : 450 g
  prise de poids entre 5 ans et 6 ans : 300 g
  prise de poids entre 6 ans et 7 ans : 210 g

- variation de taille entre 0 et 1 an : 20 cm
  variation de taille entre 1 an et 2 ans : 7,5 cm
  variation de taille entre 2 et 3 ans : 7 cm
  variation de taille entre 3 et 4 ans : 4,5 cm
  variation de taille entre 4 et 5 ans : 2,5 cm
  variation de taille entre 5 et 6 ans : 2cm
  variation de taille entre 6 et 7 ans : 1 cm

5 - L'âge osseux (A.O.) est considérablement retardé, et le retard s'aggrave progressivement :

- 1 an AO = 3 mois
  3 ans 3 mois AO = 1 an 1/2
  4 ans 3 mois AO = 1 an 1/2


POIDS en kg DES GARÇONS
D'après le C.E.C.D.E. Paris 1953-1962
Nom:
Prénom:
Date de naissance:
N° du dossier:
M
+3σ
+2σ
+1σ
-1σ
-2σ
-3σ
-4σ
20kg
30kg
4s. 26s. 12mois 18 24 30 36 42 48 54 60 66 72 78 84mois
1an 2 3 4 5 6 7ans
C.E.C.D.E. Paris
DEVIATIONS STANDART
-4 -5 -5,5 -4 -6 -6 -6 -6,5 -6 -6 -6
σ

TAILLE Longueur couché en cm DES GARÇONS

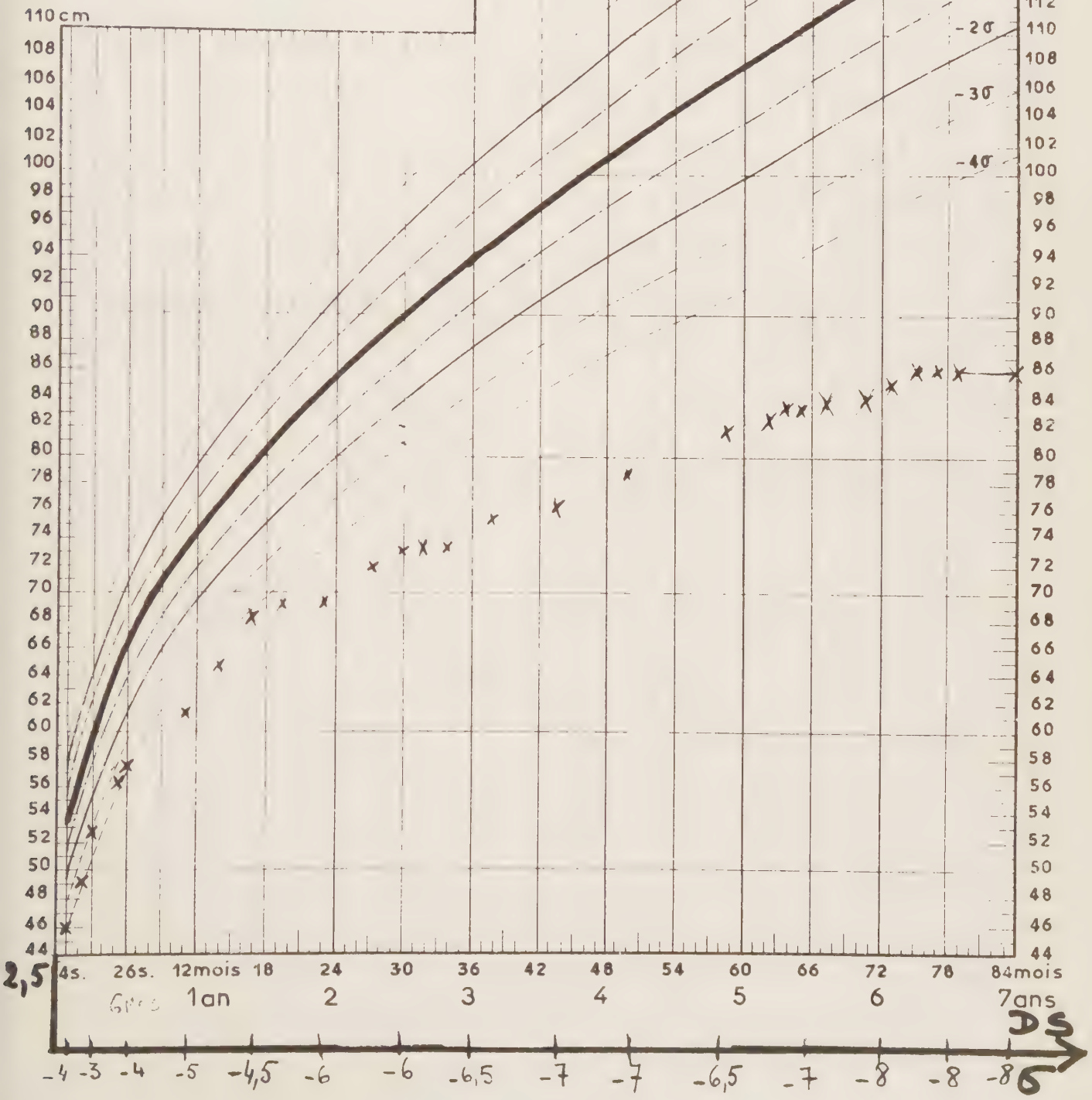
D'après le C.E.C.D.E. Paris 1953-1962

Nom:

Prénom:

Date de naissance:

N° du dossier:



4 ans 5 mois AO = 1 an 1/2

Ordre d'apparition radiologique des points d'ossification en fonction de l'âge du malade et de l'âge normal.

	Denis T...	Age normal
- condyle médian de l'humérus	1 mois	1 mois
- extrémité inférieure du fémur	1 mois	1 mois
- corps du calcaneum	2 mois	naissance
Extrémité supérieure du tibia	2 mois	4 mois
- tête fémorale	8 mois	2 mois
- grand os	1 an	2 mois
- os crochu	1 an	3 mois
- apophyse coracoïde de l'humérus	1 an 1/2	6 mois
- épiphyse inférieure du radius	4 ans 3 mois	1 an 1/2
- grand trochanter	4 ans 5 mois	3-5 ans
- condyle latéral de l'humérus	4 ans 5 mois	1-4 ans

A 5 ans il n'y a toujours pas de point d'ossification du pyramidal et du semi-lunaire.

ooooo

IV - LA SURDITE

1 - La surdité est une surdité de perception

2 - elle est bilatérale

3 - elle est certainement présente dès la naissance car :

- l'enfant ne réagit pas aux bruits
- il est très sage pendant les premiers mois
- vers 20 mois il dit "maman"
- puis à partir de l'âge de 2 ans 6 mois il ne prononce plus aucun mot jusqu'à l'âge de 5 ans 2 mois où il dira une fois "papa" et une fois "tata"
- il n'obéit pas aux ordres.

4 - Un examen de l'audition est pratiqué à l'âge de 3 ans par la méthode de réflexe d'orientation conditionné mettant en évidence une hypo-accousie de perception non chiffrable.

A 4 ans 1/2 = le déficit bilatéral est de 85 décibels.

V - LA RETINITE PIGMENTAIRE

1 - La rétinite pigmentaire est d'apparition plus tardive :

- A 3 mois : le fond d'oeil est normal

- A 6 mois : la rétinite pigmentaire est présente et la poursuite oculaire existe

2 - Elle évolue vers l'aggravation :

- A 1 an 1/2 : il existe une acuité visuelle non chiffrable du moins pour l'oeil gauche,

- A 2 ans : l'électrorétinogramme révèle que l'activité électrique est inexistante.

3 - Elle s'accompagne :

- de troubles du champ visuel périphérique à l'âge de 5 ans 1/2, expliquant parfaitement le comportement du regard : l'enfant ne voit que ce qui est devant lui.

- à 5 ans 1/2 l'examen ophtalmologique est caractéristique :

. microphtalmie et strabisme convergent alternant

. papilles atrophiques de couleur chamois

. vaisseaux grèles et filiformes

. remaniement pigmentaire central et périphérique très important

. amblyopie bilatérale profonde avec troubles du champ visuel périphérique

. il n'y a pas de cataracte

. l'activité électrique est inexistante

ooooo

VI - LE RETARD PSYCHOMOTEUR

1 - Le retard psychomoteur se manifesta dès les premiers mois de la vie

2 - Ce retard s'aggrava très rapidement.

Les différentes étapes du développement sont les suivantes :

- disparition des réflexes archaïques à 10 mois
- 1er sourire à 4 mois; 1ers rires à 14 mois
- tenue de la tête à 3 mois
- préhension palmaire à 11 mois
- station assise avec appui à 17 mois
- station assise dos plat à 20 mois
- 1er mot : "tata" à 20 mois. N'a jamais fait de phrases;depuis l'âge de 3 ans, ne parle plus et n'émet aucun son
- debout avec appui à 2 ans et demie
- fait quelques pas d'une démarche ébrieuse à 3 ans. Puis ne marche plus.
- n'est pas propre ni le jour ni la nuit.

Résultats des tests de niveau pratiqués avec l'échelle Brunet-Lezine :

- à 8 mois : âge mental de 5 - 6 mois
- à 2 ans : âge mental de 7 mois
- à 4 ans : âge mental de 7 mois 1/2
- à 5 ans 1/2 : âge mental de 8 mois

oooooo

VII - LES SIGNES NEUROLOGIQUES

Les signes neurologiques se caractérisent essentiellement par la présence d'un syndrome pyramidal :

- de début insidieux vers l'âge de 2 ans 10 mois
- d'installation progressive
- s'aggravant lentement.

A - Le syndrome pyramidal a débuté dans le temps de façon imprécise car il est difficile de le dissocier du retard psychomoteur.

Néanmoins vers 2 ans et 10 mois l'enfant a tendance à mettre son poids droit en varus équin, alors que le reste de l'examen neurologique est normal.

A partir de l'âge de 4 ans et demi, va s'installer une hypertonie spasmodique de siège variable et d'évolution progressive vers l'aggravation.

- elle siège aux 4 membres, mais elle prédomine d'abord aux membres supérieurs. Elle est bilatérale et symétrique. Elle atteint la partie distale des segments,
- elle prédomine ensuite vers l'âge de 5 ans 4 mois aux membres inférieurs,
- elle atteint la racine proximale des 4 membres vers l'âge de 7 ans
- elle atteint les muscles du tronc et de la face vers l'âge de 6 ans avec attitude en opisthotonos.
- il existe une amyotrophie considérable généralisée dès l'âge de 3 ans
- les réflexes ostéotendineux deviennent pathologiques vers l'âge de 4 ans 11 mois où ils sont vifs et diffusés. Le réflexe cutané plantaire est en extension des deux côtés à cet âge là.

B - Au syndrome pyramidal s'associent d'autres signes neurologiques :

1 - vers l'âge de 5 ans 7 mois apparaît un tremblement de repos fin et généralisé qui disparaîtra vers l'âge de 6 ans 1 mois.

2 - Vers l'âge de 2 ans l'enfant présente des stéréotypies avec instabilité permanente qui se traduisent par un balancement du tronc d'avant en arrière puis chute en arrière. L'enfant se redresse alors, et recommence le même exercice.

3 - A l'âge de 7 ans apparaissent des signes d'atteinte pseudo bulbaire avec : troubles de la déglutition et contracture des masseters,nécessitant l'alimentation par gavage,et aphonie.

ooooo

VIII - L'EVOLUTION

Après l'étude des différents symptômes de la maladie; on peut conclure que :

1 - tous ces troubles apparaissent de façon progressive dans le temps

- certains sont présents de façon évidente dès la naissance et ce sont la microcéphalie; le retard staturo pondéral, la photosensibilité(notée dès l'exposition au soleil); le retard psychomoteur; la surdité.

- La rétinite pigmentaire s'installe plus tardivement.

- quant aux signes neurologiques, leur début semble se situer dans la 2e année de la vie

2 - Tous ces troubles évoluent lentement vers l'aggravation.

ooooo

IX - LES RADIOGRAPHIES

Les radiographies du squelette ne montrent aucune anomalie.

En particulier il n'existe pas d'épiphyse ivoire au niveau des phalanges.

L'urographie intra veineuse est normale.

La biligraphie est normale.

2 encéphalographies gazeuses ont été faites :

- la première; à l'âge de 8 mois et demi était normale,

- la deuxième (Dr. Hassan) faite à l'âge de 5 ans et 4 mois montre une microcéphalie extrême avec ventricules normaux. Il existe une calcification de la pinéale ce qui est inhabituel à cet âge.

Nous n'avons trouvé aucune interprétation à ce fait.

ooooo

X - LES EXAMENS DE LABORATOIRE

Nous ne ferons que rappeler les principaux résultats.

- la chromatographie des acides aminés sanguins, rachidiens et urinaires n'est pas significative,

- le dosage de l'arylsulfatase A intra leucocytaire est normal,

- la vitesse de conduction nerveuse du nerf sciatique poplité externe est dans les limites inférieures de la normale, sans être franchement pathologique (36 m/s au lieu de 40 à 50 m/s)

- la biopsie de ce nerf est normale (Pr. Ag. Lyon)

- le lipidogramme montre la présence de pré bêta lipoprotéines ce qui est pathologique.

- la chromatographie des lipides est normale.

- la recherche de granulations métachromatiques dans le sédiment urinaire est normale à plusieurs examens successifs.

ooooo

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

Le chapitre de la discussion du syndrome fait certainement l'objet d'un grand nombre de controverses importantes.

A la lueur des observations rapportées dans toute la littérature à propos du syndrome de Cockayne nous apporterons des éléments nouveaux concernant :

I - l'âge de début des troubles,

II - l'hérédité de la maladie,

III - les examens complémentaires

IV - les troubles neurologiques et la microcéphalie,

V - le diagnostic différentiel.

Enfin nous brosserons une description de tous les signes de la maladie.

oooo

I - L'AGE DE DEBUT DES TROUBLES

Dans notre observation plusieurs éléments sont présents dès la naissance et ont même été notés à l'état foetal. Ce sont :

- le nanisme intra utérin,
- l'hypotrophie à terme,
- la microcéphalie
- la surdité
- la photosensibilité

Les autres éléments ont été notés plus tard, ce sont:

. le retard psychomoteur
. la rétinite pigmentaire
. les troubles neurologiques

Dans les autres observations, le début des troubles est difficile à situer, ceux-ci ne se manifestant qu'avec un certain retard pour une raison inconnue ou encore, ils n'ont été notés qu'au moment du diagnostic n'ayant pas attiré l'attention auparavant.

Les motifs de consultation sont variables et c'est généralement un des éléments du syndrome qui amène à consulter.

Dans la grande majorité des cas, les enfants consultent pour retard staturo-pondéral.

Très souvent également le diagnostic est posé à l'occasion d'une infection pulmonaire nécessitant une hospitalisation pendant laquelle le bilan du retard est effectué.

Auteurs	Sexe	P.N. (gram.)	P.C. (cm)	Photosensibilité (mois)	Début appar. des troubles (mois)	Motif de consultat.	Station assise	1er pas (mois)	1ers mots (mois)
COTTON (7)	F				12	nanisme	entre 2 et 6 ans		
CROME (8)		2900			12	surdité	6	12	30
CULLEN (9)	M	2000			naissance				36
FUJIMOTO (11)	F				30			jamais	
GUZZETTA (12)	F	3500		24	6				30
LAND I	F				1				
(16) II	M				av.8 mois				
III	F	2300			8	retard mental			jamais
IV	F		2 mois 33,5cm	2	2	pneumonie			
LANNING (17)	M	2520				nanisme	8	15	jamais
LIEBERMAN (18)	M	3130	5ans 45 cm	av.12m		nanisme		15	jamais
LYON (19)	M	2720	32			retard mental			
MAC DONALD I (20)	F	3600	7ans 46 cm		12	nanisme	10	6a1/2	
II	M	3600	3ans 47cm		27		9	18	24
III	M	3000		20 j.	20 j.		9	36	48

AUTEURS	Sexe	PN (gram.)	PC (cm)	Photosensi. (mois)	Début ap. des troubl.	Motif de consultat.	Station assise	1ers pas (mois)	1ers mots (mois)
MARIE (21)	F	2500	4ans 44,5		12			20	
MOOSSY (23)									
MOOSSA (23)		2864		naissance	7		14	jamais	
PADDISON I	M			6	6			16	24
(28) II	M			6	6				4 ans
III	F			4	4				
OHNO I (27)	M	2300		1	1	retard, poids,et taille	6	26	
II	M	2600			12			jamais	5 ans
III	M				8			10	
PREDESCU I									
(29) II									
ROWLATT(30)	M	2860			12		12	4ans	36
SPARK (33)	M	2950		2	2		12	24	7
SCHONENBERG (32)		3875							
TYMPNER(37)		2600							
WINDMILLER (38)	M	3865			12				

Les autres motifs de consultation sont plus rares. Ce sont la surdité, le retard psychomoteur, la microcéphalie.

- dans la plupart des observations c'est la photosensibilité qui est le premier signe noté. MOOSA (22) la note quelques jours après la naissance, MAC DONALD (20) dès le 20e jour de vie, OHNO (27) dès l'exposition au soleil. Son intensité est variable allant de la simple pigmentation de la peau sur les parties découvertes, aux lésions plus profondes.

- on pourrait se demander si les poids de naissance ne sont pas plus petits comme dans notre observation. Les tableaux 1 et 2 rapportent les différents poids de naissance des cas publiés. En considérant 2500 g. comme étant la limite inférieure d'un poids de naissance normal, (3e percentile) seuls 3 cas dépassent cette limite :

LAND (16) cas III :	2300 g
CULLEN (9)	2000 g
OHNO (27) cas I :	2300 g
MARIE (21)	2500 g

L'hypothèse d'une hypotrophie à terme n'apparaît pas défendable mais on peut retenir que les poids de naissance sont dans les limites inférieures de la normale c'est-à-dire autour de 2500 g.

- quant à la taille de naissance, elle n'est rapportée que dans 2 cas :

LYON (19) :	47 cm
MARIE (21) :	50 cm

où elle est normale ce qui ne permet pas de conclure.

- reste un autre élément en faveur du début très précoce de l'apparition des troubles, c'est le périmètre crânien à la naissance. Il n'est rapporté que dans 1 cas.

LYON (19) :	32 cm

Mais l'importance considérable de la microcéphalie notée dès les premiers mois de la vie laisse penser qu'elle est très précoce surtout lorsqu'on sait qu'il s'agit d'une maladie génétique.

LAND (16) cas IV - périmètre crânien : 33,5 cm à 2 mois

MAC DONALD (20), cas I : 46,2 cm à 7 ans 1/2

cas II : 47,2 cm à 2 ans 9 mois

LIEBERMAN (18) : 45 cm à 5 ans

MARIE (21) : 44 cm à 4 ans 1/2

De ces mensurations il apparaît que :

1 - le périmètre crânien est probablement très inférieur à la normale dès la naissance,

2 - il ne s'accroît de pas plus de 12 cm en tout, la vitesse de croissance étant progressivement décroissante,

3 - la microcéphalie est comme nous l'avons vu plus importante que le nanisme,

- le retard du développement psychomoteur est également très précoce, mais difficile à situer précisément:

. la date d'apparition du premier sourire n'est jamais rapportée,

. la station assise est acquise en moyenne à 9 mois 1/2

. les premiers pas vers 2 - 3 ans

. les premiers mots vers 2 - 5 ans,

avec les extrêmes où la marche et les premiers mots n'ont jamais eu lieu : LAND (16), cas III, LANNING (17), MOOSA (22), OHNO cas II (27).

- la rétinite pigmentaire, elle aussi, est précoce. Elle débute dès les premiers mois de la vie. Elle n'est pas présente à la naissance.

- la surdité est probablement présente dès la naissance car les enfants réagissent mal au bruit.

En conclusion, l'hypothèse d'une maladie débutant après un intervalle de développement normal paraît difficilement soutenable. Il est beaucoup plus vraisemblable que les troubles existent dès la formation du foetus et qu'à la naissance ces troubles n'attirent pas l'attention de l'entourage car ils sont difficile à mettre en évidence.

La microcéphalie paraît en rapport avec une insuffisance de développement du cerveau et elle serait présente dès la naissance.

La possibilité de nanisme intra utérin est donc hautement vraisemblable, d'autant que comme nous allons le voir; cette maladie est probablement héréditaire.

ooooo

II - L'HEREDITE

La fréquence des cas familiaux rapportés par les auteurs laisse penser que cette maladie est héréditaire.

- COCKAYNE (5) rapporte deux cas d'une même fratrie porteurs de la maladie,
- MAC DONALD(20) rapport 3 cas d'une même fratrie de parents non consanguins,
- OHNO (27) rapporte 1 cas né de parents cousins au 2e degré, ayant 1 frère et une soeur morts à 2 et 1 ans et présentant le même aspect physique que le cas rapporté,
- LAND (16) rapporte 4 cas d'une même fratrie de 9 enfants,
- PADDISON (28) rapporte 5 cas d'une même famille avec notion de consanguinité,
- FUJIMOTO (11) rapporte 1 cas dont le frère décédé à 11 ans aurait présenté lesmêmes troubles. Il y a eu également 2 fausses couches.
- NEILL (24) rapporte 2 cas d'une même fratrie.

Dans l'observation que nous rapportons le cas est isolé mais certains faits sontà noter :

- la mère a fait une fausse couche lors de la première grossesse, ce qui est retrouvé dans plusieurs observations,
- les troubles neuropsychiatriques sont fréquents dans la famille du cas atteint.

En conclusion :

- la maladie est héréditaire,
- elle touche les 2 sexes de façon égale,

- la fréquence des cas de consanguinité est en faveur d'une hérédité récessive,

-les troubles neuropsychiatriques dans les antécédents familiaux sont fréquents,

- la difficulté du diagnostic et la mortalité précoce, rendent compte de la rareté de la maladie.

ooooo

III - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Toutes les recherches de laboratoire à visée étiologique faites jusqu'à présent ne sont pas très significatives.

Néanmoins on peut retenir que, comme dans notre observation :

- il existe souvent une augmentation des transaminases hépatiques : LAND (16) OHNO (27).

FUJIMOTO (11) et COTTON (7) constatent une hyperinsulinémie responsable d'un trouble de la régulation de la glycémie,

- des anomalies rénales témoignent d'une glomérulopathie avec épaississement de la membrane basale, hyalinisation des glomérules et atrophie des tubules (OHNO -27) FUJIMOTO (11) constate une insuffisance rénale avec acidose.

- la chromatographie des acides aminés sanguins donne des résultats variables selon les auteurs. Il semblerait qu'au niveau de l'alanine et de l'arginine, les résultats soientpathologiques.

- PADDISON (28) constate l'absence de porphyrine, d'acide xanthinique, d'acide indolique et d'acide 5 hydroxyindolacétique dans les urines après ingestion de tryptostérone DL.

- c'est surtout au niveau des lipides que les résultats sont plus évocateurs :

- FUJIMOTO (11) constate une augmentation des beta-lipoprotéines de type II à l'électrophorèse des lipides sanguins et une hyperlipidémie,

- LIEBERMAN (18) constate une légère anomalie au niveau des beta-lipoprotéinesà l'électrophorèse et à l'ultracentrifugation.

- LYON (19) a pratiqué un examen chimique sur le cerveau formolé. Il cons-

tate"dans le cortex, une réduction élective des cérébrosides, et dans la substance blanche, une réduction marquée des lipides totaux et de toutes les fractions lipidiques y compris celles qui résistent à l'action du formol".

- MAC DONALD (20) trouve une bande étroite de beta lipoprotéines dans les cas II et III. Il n'y a pas de pre bêta lipoprotéines à l'électrophorèse des lipides sanguins.

- Notre observation rapporte la présence anormale de pre beta lipoprotéines.

Au total il existe :

- surement des troubles rénaux à manifestations variables selon l'intensité,

- probablement des troubles hépatiques,

- les troubles lipidiques sont présents mais leur étude est très incomplète et demanderait à être précisée. Ils pourraient être à l'origine des troubles neurologiques de la maladie.

Les examens radiologiques montrent certaines anomalies :

- au niveau du crâne : calcifications intra crâniennes non spécifiques; COTTON (7), LAND (16), SPARK (33).

- aplatissement et élargissement antéro postérieur des vertèbres, COTTON (7), LAND (16), MAC DONALD (20), comme dans les ostéochondrodystrophies, MOOSA (22) MOOSSY (23), PADDISON (28), SPARK (33).

- coxa valga au niveau du pelvis, COTTON (7), LAND (16), MAC DONALD (20) MOOSA (22).

- carpe élargi et triangulaire avec raccourcissement métacarpophalangien. Présence multiple d'"épiphyses ivoires" au niveau des phalanges distales "comme dans l'achondroplasie" COTTON (7), LAND (16), LIEBERMAN (18), MAC DONALD (20).

- allongement des os longs, LIEBERMAN (18).

Les autres auteurs n'ont relevé aucune anomalie radiologique.

L'âge osseux est normal dans tous les cas sauf deux : MOOSA (22) note une avance de l'âge osseux et dans notre observation, il existe un retard considérable del'âge osseux.

Nous n'avonsnoté aucune anomalie radiologique dans notre observation. Seule une calcification de lapinéale a été notée à l'encéphalographie gazeuse pour laquelle aucune explication n'a pu être trouvée.

ooooo

IV - LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

1 - l'atteinte neurologique est un des éléments constants et fondamentaux du syndrome de Cockayne. Elle évolue progressivement vers l'aggravation.

2 - cette atteinte se caractérise cliniquement par des troubles pyramidaux auxquels s'associent d'autres troubles neurologiques que nous verrons plus loin.

3 - L'étude anatomopathologique qui n'a pas été réalisée dans notre cas puisque l'enfant vit toujours a été réalisée par plusieurs auteurs. Un rapprochement a été effectué avec les leucodystrophies et avec d'autres maladies que nous allons voir ultérieurement.

1 - Le syndrome pyramidal :

comprend dans l'observation que nous avons décrite :

- une hypertonie musculaire bilatérale et symétrique de type spastique prédominant aux membres et à leur extrémité distale, atteignant les extenseurs aux membres inférieurs et les fléchisseurs aux membres supérieurs. Elle est responsable de l'attitude particulière du malade : démarche de gallinacé, pieds en varus équin membres inférieurs en extension et adduction, membres supérieurs en flexion et pronation.

- une quadriplégie

- une exagération des réflexes ostéotendineux

- un signe de Babinski et un signe de Rossolimo bilatéraux

- et une amyotrophie généralisée considérable qui lui est associée.

Au total :

- le début du syndrome pyramidal se situe vers l'âge de 2 ans et 10 mois dans notre observation.

- le syndrome pyramidal est constant dans toutes les observations.

- il débute vers l'âge de 2 ans et évolue progressivement vers l'aggravation.

2 - Les autres signes neurologiques :

sont variables.

A - L'observation que nous rapportons présente comme tout premier signe d'atteinte neurologique :

. une instabilité permanente avec balancement du tronc d'avant en arrière et chute en arrière. Elle est notée dès l'âge de 2 ans,

. un tremblement de repos, fin et généralisé est constaté entre l'âge de 5 ans 7 mois et 6 ans 1 mois

. des stéréotypies

. des troubles vasomoteurs qui se caractérisent par l'absence de sudation constante tout au long de l'évolution

. nous n'avons pas constaté d'ataxie cérébelleuse, ni de nystagmus ni d'abolition des réflexes ostéo tendineux, ni de troubles trophiques des extrémités;

- l'étude du liquide céphalo rachidien s'est révélée normale à tous les examens successifs. Il n'y avait pas d'hyperalbuminorachie,

- la mesure de la vitesse de conduction nerveuse sur le sciatique poplité externe est de 36 m/s, la normale étant à 40 m/s, ce qui n'est pas franchement pathologique (Pr. Lefebvre),

- la biopsie d'un nerf périphérique (Pr. Ag; Lyon) au niveau du sciatique poplité externe s'est avérée normale.

Au total, pour notre observation devant un tel faisceau d'arguments négatifs on peut avec certitude, nier l'existence de l'atteinte du système nerveux périphérique puisque :

- les réflexes ostéotendineux ne sont pas abolis, l'albuminorachie est normale,

- la vitesse de conduction d'un nerf périphérique estnormale,

- la biopsie d'un nerf périphérique est normale et qu'il n'existe pas de trouble trophique des extrémités,

B - Les autres observations de la littérature n'apportent aucun argument, sauf MOOSA (22) en faveur de l'atteinte du système nerveux périphérique comme nous allons le voir :

- MAC DONALD (20) rapporte 3 cas et

- PADDISON (28) rapporte 5 cas présentant outre des signes pyramidaux, une atrophie musculaire généralisée, une diminution des réflexes, un tremblement et des troubles de la série cérébelleuse,

- SPARK (33) rapporte une observation avec régression psychomotrice à l'âge de 2 ans et demie, tremblement fin des extrémités, coordination motrice qui diminue progressivement et nystagmus horizontal,

- ROWLATT (30)rapporte un cas avec hypertonie quadriplégie, signe de Babinski et tremblement,

- WINDMILLER (38) rapporte un cas avec syndrome cérébelleux et syndrome "extra pyramidal diffus": mouvements anormaux des extrémités, incoordination généralisée, ataxie et instabilité, tremblements dès l'âge de 12 mois,

- TYMPNER (37) rapporte un cas avec hypotonie dans les 3 premiers mois

- FUJIMOTO (11) rapporte une observation avec hypertonie des membres inférieurs (l'enfant ne pouvant se tenir debout sans appui), nystagmus et tremblement;

- COTTON (7) parle de paralysie cérébrale à 2 mois

- LAND (16) rapporte 4 cas avec hypertonie des membres inférieurs, amyotrophie et tremblement,

- PREDESCU (29) rapporte 2 cas avec atteinte pyramidale et ataxie cérébelleuse,

- MOOSA (22) est le seul à rapporter un cas avec atteinte centrale et périphérique intriquées et à en apporter la preuve :

"L'enfant présente un syndrome pyramidal associé à un nystagmus horizontal et une diminution des réflexes ostéo tendineux.

La vitesse de conduction nerveuse est très ralentie : 27,1; 25; 26,9 m/sec., au lieu de 55 m/sec. Sur le nerf cubital et 21,2; 18,8; 22,6 m/sec au lieu de 45 m/sec. sur le nerf tibial postérieur.

La biopsie du nerf triceps sural montre une démyélinisation diffuse des fibres nerveuses avec intégrité presque totale des axones. La méthode du teesing confirme la présence d'une démyélinisation segmentaire active et cicatricielle. Il n'existe pas de signe de dégénérescence wallérienne.

On peut donc d'ores et déjà conclure :

- qu'il n'existe pas d'atteinte du système nerveux périphérique contrairement à ce qui avait été avancé antérieurement dans la littérature (sauf pour un cas),

- l'atteinte du système cérébelleux se traduit de façon constante par un tremblement et par une incoordination motrice. L'ataxie est inconstante,

- il existe des troubles vasomoteurs et des stéréotypies.

3 - L'étude du cerveau :

Nous n'avons pas effectué d'étude anapathologique du cerveau puisque l'enfant vit toujours.

Nous rapporterons les points essentiels des études anapathologiques réalisées par les auteurs CROME (8), MAC DONALD (20), PADDISON (28), MOOSA (22), MOOSSY (23), LAND (16), ROWLATT (30), LYON (19), NORMAN (26).

1 - Etude macroscopique :

- diminution du poids du cerveau,

- dilatation des cavités ventriculaires par atrophie de la substance blanche ROWLATT (30), MOOSSY (23), PADDISON (28),

- atrophie des nerfs optiques, du thalamus, des pédoncules cérébraux, du cervelet, de la moelle épinière, ROWLATT (30), PADDISON (28),

2 - Etude histologique :

- calcifications péricapillaires dans les noyaux rouges et les noyaux dentelés de même que dans le cortex cérébelleux et le cortex cérébral,

- démyélinisation par plaques avec persistance de substance blanche normale entre les plaques démyélinisées ("démyélinisation discontinue") dans tout le système nerveux central,

- intégrité relative des axones,

- cortex peu touché,

- il n'existe pas de lésion inflammatoire.

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - Les résultats anapathologiques ont amené les auteurs à rapprocher le syndrome de Cockayne des Leucodystrophies et notamment de la maladie de Pelizaens-Merzbacher :

En fait aucun argument ne peut étayer cette hypothèse car dans le syndrome de Cockayne :

- la protéinorachie est normale, dans tous les cas, de même que l'électrophorèse de la protéinorachie,

- la vitesse de conduction nerveuse et la biopsie d'un nerf périphérique sont normales.

- le dosage de l'arylsulfatase A intra leucocytaire est normal dans notre cas,

- aucune substance lipidique métachromatique n'a jamais été mise en évidence dans lesurines.

NORMAN et TINGEY (26) ont décrit en 1966 sous le titre "Syndrome avec microcéphalie, calcifications strio cérébelleuses et leucodystrophie", un malade qui cliniquement regroupe plusieurs signes de la maladie décrite par Cockayne sauf en ce qui concerne l'atteinte sensorielle qui manque.

LYON (19) en 1968 a étudié le cerveau d'un enfant ayant présenté une " Leucodystrophie avec calcifications strio cérébelleuses, microcéphalie et nanisme" La rétinite pigmentaire existe mais l'audition n'a pas été testée.

Ces deux auteurs ont trouvé les mêmes lésions anapathologiques que dans le syndrome de Cockayne qui cliniquement en présente tous les signes.

Ils ont trouvé en outre des lésions de type leucodystrophique sans qu'il soit possible d'affirmer que le syndrome de cockayne est une leucodystrophie étant donné que tous les autres signes manquent. Et on peut conclure que les deux mala-

des présentés par Lyon et Norman sont des syndromes de Cockayne qui présentent des lésions de type leucodystrophique.

2 - D'autres diagnostic différentiels méritent d'être cités, ce sont :

1) - les encéphalopathies fixes, non génétiques d'origine péri natale ou prénatales, mais elles ne sont pas évolutives.

2) - Les nanismes avec microcéphalie et débilité, d'évolution lente mais dontles autres éléments du syndrome de Cockayne manquent.

3) - Le syndrome d'Usher à transmission récessive autosomique associant une rétinite pigmentaire, une surdité de perception, un mutisme mais dans lequel manquent le nanisme et la microcéphalie,

4) - Le syndrome d'Hallgren(13) à transmission récessive associant

- une petite taille,
- une rétinite pigmentaire,
- une surdité congénitale, une ataxie vestibulo-cérébelleuse ;

et une déficience mentale, parfois aussi une cataracte avec un nystagmus, et une psychose,

Mais on ne trouve pas de microcéphalie.

5) - La microcéphalie familiale et héréditaire qui n'a de commun avec le syndrome de Cockayne que la microcéphalie, la transmission familiale, la débilité mentale.

6) - La progeria qui a longtemps été comparée (NEILL - 24) au syndrome de Cockayne n'a de commun que l'aspect vieillot tardif de l'enfant et l'hérédité. Manquent la surdité, la rétinite, les signes nerveux.

7) - Le syndrome de Kearns associe un nanisme, une rétinite pigmentaire, un syndrome cérébelleux, une débilité mentale mais à la différence du syndrome de Cockayne on trouve : une ophtalmoplégie externe, un bloc auriculo-ventri-

culaire complet à l'électrocardiogramme; une hyperalbuminorachie et une spongiose cérébrale à l'étude anapathologique du cerveau (CASTAIGNE (4), KEARNS (14), TRIDON (34), a décrit en 1972 "un syndrome de Cockayne et spongiose cérébrale juvénile"; qui ne ressemble en rien au syndrome de Cockayne et qui est un syndrome de Kearns.

8) - Le Xéroderma pigmentosum présente certains points communs avec le syndrome de Cockayne, qui méritent d'être approfondis. En effet les lésions importantes que peut entraîner la photosensibilité se rapprochent de celles du xeroderma pigmentosum :

- la culture de fibroblaste effectuée à partir de la biopsie de peau chez Denis T, n'a pas poussé. Est-ce un incident technique ou un élément du syndrome de Sockayne.

- l'étude de la viabilité des lymphocytes en fonction de l'augmentation de l'irradiation montre des résultats semblables à ceux observés dans le xeroderma pigmentosum.

oOo

LE SYNDROME DE COCKAYNE

Nous pouvons brosser maintenant une description assez complète du syndrome de Cockayne.

Le syndrome de Cockayne a été décrit pourla première fois par Cockayne en 1936. Il associe un nanisme, une microcéphalie, une rétinite pigmentaire, une surdité, un retard psychomoteur. A ce syndrome s'ajoutent des éléments constants : l'hérédité, la photosensibilité, le retard pondéral, les troubles neurologiques, l'aspect morphologique un peu particulier. L'étiologie reste encore inconnue.

- il s'agit, d'une maladie exceptionnelle, héréditaire, de transmission récessive autosomique,

- le début est très précoce, voire intra utérin. Il est difficile à mettre en évidence, car les troubles n'attirent pas toujours l'attention dé l'entourage,

- les motifs de consultation sont principalement le retard staturo-pondéral ou une infection pulmonaire à l'occasion de laquelle un bilan est fait et le diagnostic est posé,

- l'évolution est lentement progressive vers l'aggravation. L'issue terminale a lieu vers la 15e année à l'occasion d'une infection intercurrente,

- les signes de la maladie sont réunis au complet vers la première année de la vie :

1 - le nanisme : il est constant et présent dès la naissance. Il est harmonieux. Il est considérable : - 6 DS, en moyenne. Il évolue vers l'aggravation. La vitesse de croissance est très basse. L'âge osseux est retardé ou normal.

2 - L'hypotrophie est en rapport avec le nanisme. Elle s'accompagne d'une disparition du tissu cellulaire sous cutané et d'une fonte des masses musculaires.

3 - La microcéphalie est présente dès la naissance. Elle est considérable. Elle est plus importante que le nanisme. Elle s'aggrave progressivement. Le périmètre crânien n'atteint jamais la taille adulte. Il ne dépasse pas 48 cm en général.

4 - Le retard psychomoteur se manifeste dès les premiers mois de la vie. Il s'aggrave très rapidement. La marche est inexistante ou retardée. Le langage est absent.

L'enfant est un débile profond.

5 - La surdité est présente dès la naissance. Elle est bilatérale. C'est une surdité de perception. Le déficit est difficile à chiffrer en raison des troubles associés, mais il est considérable.

6 - La rétinite pigmentaire est d'apparition plus tardive vers 6 mois. Elle évolue vers l'aggravation. Elle est bilatérale. Elle se traduit par une dégénérescence tapéto rétinienne avec remaniement pigmentaire central et périphérique et atrophie des papilles. L'amblyopie consécutive est très profonde et évolue vers la cécité avec activité électrique inexistante. Elle s'accompagne de troubles du champ visuel périphérique. Elle peut s'accompagner de microphtalmie, de strabisme. Elle évolue vers la cataracte.

7 - La photosensibilité est présente dès les premiers moments d'exposition à la lumière ou au soléil. Elle est constante dans tous les cas. Son degré d'intensité est variable allant de la simple pigmentation des parties découvertes aux lésions de brulures. L'étude de la viabilité des lymphocytes montre un aspect semblable à celui observé dans le xeroderma pigmentosum.

8 - Les troubles neurologiques sont constants, ils sont un des éléments fondamentaux de la maladie. Leur début est insidieux vers 2 ans. L'aggravation est lentement progressive. Ils se caractérisent par un syndrome pyramidal auquel s'associe d'autres troubles tels que l'instabilité permanente au repos et à la marche, le tremblement de repos, les stéréotypies, les troubles vasomoteurs avec des troubles de sudation. Il n'y a pas d'atteinte du système nerveux périphérique com[illegible]

moignent les examens complémentaires.

9 - L'aspect morphologique est particulier et doit attirer l'attention. C'est un nain harmonieux, auquel la photosensibilité donne "bonne mine". L'importance des rides vers l'âge de 5-6 ans lui donne un air vieillot. Sa microcéphalie et son rétrognatisme ont pu le faire comparer à une tête d'oiseau.

Ses traits sont fins. Il y a peu oupas de tissu cellulaire sous cutané. Son front est effacé. Ses yeux sont enfoncés et petits. Il existe souvent un strabisme. Ses sourcils sont présents et de couleur normale. Son nez est fin et non proéminent. Sa bouche est normale. Il peut exister un rétrognatisme. Ses oreilles sont normalement implantées et bien ourlées. Ses dents sont normalement implantées.

Les cheveux sont fins et peu nombreux.

Les ongles ne sont pas cassants.

Les membres sont de longueur normale ou augmentée. Les doigts sont de longueur normale. Ils paraissent longs et fins en raison de la perte de tissu cellulaire sous cutané.

Le thorax est le plus souvent étroit.

Il existe fréquemment des déformations vertébrales à type de scoliose et lordose.

L'enfant ne transpire jamais. A noter, une hypersialhorée, depuis la naissance dans notre cas, conférant une odeur très particulière à l'enfant.

Le comportement de l'enfant doit également attirer l'attention : il ne pleure que très exceptionnellement. Son champ visuel périphérique est très rétréci. Il n'entend pas. Il est généralement sage. Il a des stéréotypies à type de balancement du tronc d'avant en arrière. Les troubles neurologiques lui donnent une démarche titubante, de gallinacée. Il a un tremblement de repos fin. Il existe souvent des manifestations psychiatriques à type d'hallucination audio visuelle ou de délire de persécution, corollaires de la débilité.

Les examens complémentaires n'apportent que très peu d'éléments en faveur d'une étiologie éventuelle.

Les radiographies peuvent mettre en évidence des calcifications intra-crâniennes non spécifiques, un aplatissement et un élargissement antéro postérieur des vertèbres; un élargissement et un raccourcissement métacarpo phalangien avec "épiphyses ivoires" au niveau des phalanges distales, un allongement des os longs.

Il existe des troubles rénaux variables et des troubles hépatiques.

Il existe des anomalies lipidiques notamment au niveau des beta lipoprotéines dont l'étude démanderait à être plus poussée, car elle est probablement à l'origine des signes de la maladie.

L'étude anapathologique du cerveau montre :

- une dilatation des cavités ventriculaires,
- une démyélinisation par plaques avec persistance de substance blanche, normale entre les plaques démyélinisées dans tout le système nerveux central,
- une intégrité relative des axones,
- des calcifications péricapillaires.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté une observation du "Syndrome de Cockayne" particulièrement intéressante car, pour la première fois, l'enfant a été suivi pendant la vie foetale et pendant les sept premières années de la vie; âge qu'il a atteint actuellement.

Cette observation nous a permis de remettre en question un certain nombre de faits suivants :

1 - l'hérédité : la maladie est génétique et se transmet suivant le mode récessif autosomique,

2 - le début extrêmement précoce des troubles, et la possibilité de nanisme intra utérin, ce qui n'a jamais été rapporté jusqu'à présent,

3 - les troubles neurologiques dont l'importance est capitale et qui signent le "syndrome de Cockayne". Ils se caractérisent par un syndrome pyramidal qui s'installe progressivement et qui évolue vers l'aggravation. L'étude anapathologique met en évidence des lésions de type leucodystrophique, mais, en aucun, cas on ne peut assimiler le "Syndrome de Cockayne" à la leucodystrophie métachromatique comme certains auteurs ont pu l'affirmer,

4 - La photosensibilité, d'apparition extrêmement précoce et dont la présence est constante, mériterait une étude plus approfondie, de par ses analogies possibles avec le Xeroderma Pigmentosum.

Le "syndrome de Cockayne" reste néanmoins une entité clinique et biologique dont l'étiologie reste encore à mettre en évidence.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAUMAN N.,TURPIN J.C. et CASTAIGNE P.
Intérêt diagnostique du dosage de l'arylsulfatase intra leucocytaire pour le dépistage précoce de la leucodystrophie métachromatique
Presse Médicale, 1971, 79, 244-246

2 - BERGER B. et ESCOUROLLE R.
Leucodystrophies
Encycl. Medico Chirurgicale, 1971, 9, 17076 D 10

3 - BISCATTI G. et MORGANTI G.
Sindrome di Cockayne in una bambina del centro Italia
In Corso di Stampa su la Pediatria

4 - CASTAIGNE P., LAPLANE D., ESCOUROLLE R., AUGUSTIN P. et de RECONDO J.
Ophtalmoplégie externe progressive avec spongiose des noyaux du tronc cérébral.
Soc. Franc. Neurol. 1971, 124, 454-466

5 - COCKAYNE .E.A.
Dwarfism with retinal atrophy and deafness
Arch. Dis. Childh. 1936, 11, 1-8

6 - COCKAYNE E.A.
Dwarfism with retinal atrophy and deafness
Arch. Dis. Childh. , 1946, 21, 52-54

7 - COTTON R.B., KEATS Th. E., Mc COY E.E. et M.D.
Abnormal blood glucose regulation in Cockayne's syndrome
Pediatrics, 1970, 46, 54-60

8 - CROME L., et KANJILAL G.C.
Cockayne's syndrome : case report
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1971, 34, 171-178

9 - CULLEN M.
Cockayne's syndrome
Arch. Argent Pediat. 1961, 55, 16-21

10 - FARRIAUX J.P., ADAM E., FOVET-POINGT O., BREYNAERT R., DUPONT A. et FONTAINE G.
La sulfatidose. A propos d'une observation
Pédiatrie 1969, 24, 49-60

11 - FUJIMOTO W.Y., GREENE M.L., SEEGMILLER J.E. et M.D.
Cockayne's syndrome : Report of a case with hyperliprotéinemia, hyperinsulinemia, renal disease, and normal growth hormone
J. Pediat. 1969, 75, 881-4

12 - GUZZETTA F.
La sindrome di Sockayne : descrizione di un caso
Minerva Pediat., 1967, 19, 891-6

13 - HALLGREN B.
Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness with vestibulo cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases.
Acta Psy. and Neuro. Scand. , 1959, 34, 10-80

14 - KEARNS T.P., SAYRE G.P., et M.D.
Retinitis pigmentosa, external ophtalmoplegia and complete heart block
Arch. Ophtalm. 1958, 60, 280-9

15 - KHACHADURIAN A.K. et M.D.
A- beta lipoproteinemia and colour blindness
Arch. Dis. Childh. 1971, 871-3

16 - LAND V.J.
Cockayne's syndrome
J. Canad. Ass. Radiol., 1969, 20, 194-203

17 - LANNING M. et SIMILA S.
Cockayne's syndrome. Report of a case with normal intelligence
Z; Kinderheilk, 1970, 109, 70-75

18 - LIEBERMAN W.J., SCHIMEK R.A. et SNYDER C.H.
Cockayne's disease. A report of a case
Amer.J. Ophtal. 1961, 52, 116-8

19 - LYON G., ROBAIN O., PHILIPPART M. et SARLIEVE L.
Leuco dystrophie avec calcifications strio cérebelleuses microcephalie et nanisme.
Rev. Neurol. 1968, 119, 197-210

20 - MACDONALD W.B., FITCH D.K., LEWIS I.C.
Cockayne"s syndrome. An heredo familial disorder of growth and development.
Pediatrics, 1960, 25, 997-1007

21 - MARIE J., LEVEQUE B., HESSE J.C. et BURI J.
Nanisme avec rétinite pigmentaire et surdité. Syndrome de Cockayne.
Sem. Hopitaux, 1958, 54, 1-5

22 - MOOSA A. et DUBOWITZ V.
Peripheral neuropathy in cockayne's syndrome
Arch. Dis. Childh. 1970, 45, 674-7

23 - MOOSSY J. et M.D.
The neuropathology of cockayne"s syndrome
J. Neurophat. Exp. Neurol. 1967, 26, 654-60

24 - NEILL C.A., et DINGWALL M.M.
A syndrome resembling progeria : a review of two cases
Arch. Dis. Childh. 1950, 25,213-223

25 - NEIMANN N.,MARCHAL C., GRIGNON G., FLOQUET J., VIDAILHET M.et C.
Polymorphisme de la leucodystrophie métachromatique
Pediatrie, 1971, 26, 175-193

26 - NORMAN R.M. et TINGEY A.H.
Syndrome of micrencephaly, strio cerebellar calcifications and leuco-distrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1966, 29, 157-163

27 - OHNO T. et HIROOKA M.
Renal lesions in Cockayne's syndrome
Tohoku J. Exp. Med. 1966, 89, 151-166

28 - PADDISON R.M., MOOSSY J., DERBES V.J., et KLOEPFER W.
Cockayne's syndrome. A report of five new cases with biochemical chromosomal dermatologic genetic and neuropathologic observations.
Derm. Trop. 1963, 1, 195-203

29 - PREDESCU V., CHRISTODORESCU A. et COLTOIN A.
Syndrome de Cockayne (2 cas)
Arch. Franc. Pediat. 1973, 23, 527

30 - ROWLATT U.
Cockayne's syndrome. Report of a case necropsy findings
Acta neuropath (Berl.) 1969, 14, 52-61

31 - RUBERTI A.
Cockayne's syndrome
ArcispedS. Anna Ferrara, 1962, 15, 469-72

32 - SCHONENBERG H. et FROHN K.
Cockayne's syndrome
Mschr. Kinderheilk, 1969, 117, 103-8

33 - SPARK H.
Cachectic dwarfism resembling the cockayne neill type
J. Pediat. 1965, 66, 41-7

34 - TRIDON P., MARTIN J.J., VIDAILHET M., FLOQUET H., PHILIPPART M. et NEIMANN N.
Syndrome de cockayne et spongiose cérébrale juvénile
Arch. Franc. Pediat. 1972, 29, 1010

35 - TURPIN J.C.
La leucodystrophie métachromatique, dyslipidose à sulfatides
Thèse 1966, Paris

36 - TURPIN J.C.
Lesneuropathies hérédo dégénératives
Revue du Praticien 1971, 21, 4729

37 - TYMPNER J.D., EICHIN F. et FENDEL H.
Cockaynes syndrom.
Z. Kinderheilk, 1968, 104, 298-307

38 - WINDMILLER J., WHALLEY P.J. et FINK C.W.
Cochayne's syndrome with chromosomal analysis
amer.J. Dis. Child. 1963, 105, 118-22

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. S. THIEFFRY

Vu le Doyen de la Faculté

NECKER ENFANTS-MALADES

Pr. H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R.MALLET